

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-280358

(43)Date of publication of application : 29.10.1996

(51)Int.Cl. A23L 1/30
 A23C 9/13
 A23L 1/217
 A23L 1/317
 A61K 31/35
 // A23L 1/16
 A23L 1/162
 A23L 1/0528
 A23L 1/315

(21)Application number : 07-086929

(71)Applicant : NIPPON SHINYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 12.04.1995

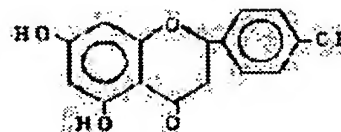
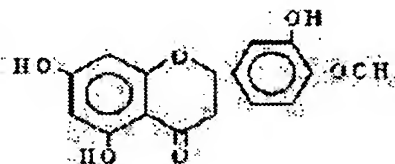
(72)Inventor : YANAGIDA AKIYOSHI
 ABU NAHIKO

(54) FOOD EFFECTIVE FOR IMPROVING LIPID METABOLISM AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject food containing hesperetin, great in blood cholesterol depressing action, high-density lipoprotein cholesterol increasing action and also antioxidant action, and low in bitter taste.

CONSTITUTION: This food is obtained by incorporating 0.001-99.9 (pref. 0.1-5) wt.% of hesperetin of formula I and/or naringenin of formula II in a food such as bread, noodles, biscuit, cake, candy, jelly, chocolate, MISO (fermented soybean paste), broiled fish paste, bamboo-shaped broiled fish paste, ham, sausage, cheese, soup, dressing, sauce, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 06.11.2001

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-280358

(43)公開日 平成8年(1996)10月29日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 2 3 L 1/30			A 2 3 L 1/30	Z
A 2 3 C 9/13			A 2 3 C 9/13	
A 2 3 L 1/217			A 2 3 L 1/217	
1/317			1/317	A
A 6 1 K 31/35	ADN		A 6 1 K 31/35	ADN
審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 6 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号 特願平7-86929

(22)出願日 平成7年(1995)4月12日

(71)出願人 000004156

日本新薬株式会社

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番
地

(72)発明者 柳田 晃良

佐賀県佐賀市本庄町本庄918-16

(72)発明者 阿武 尚彦

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14番
地 日本新薬株式会社内

(54)【発明の名称】 脂質代謝改善に有効な食品及び製法

(57)【要約】

【目的】 血中コレステロール値を低下させ、かつ高密度リポ蛋白質コレステロール値を高めるなどによって脂質代謝の改善に有効な食品を提供することにある。

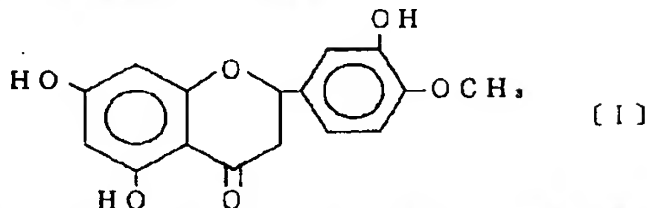
【構成】 ヘスベレチン及び／又はナリンゲニンを含有することを特徴とする脂質代謝改善に有効な食品である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の化学式〔I〕で表されるヘスペレチンを含むことを特徴とする脂質代謝改善に有効な食*

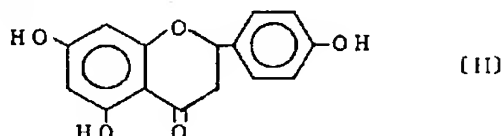
*品。

【化1】



【請求項2】 次の化学式〔II〕で表されるナリンゲニンを含むことを特徴とする脂質代謝改善に有効な食品。

【化2】



【請求項3】 ヘスペレチン及び／又はナリンゲニンを食品に添加し、混合することを特徴とする脂質代謝改善に有効な食品の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、脂質代謝改善に有効な食品に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、心筋梗塞や動脈硬化といった成人病を患う中高年者や小児が増えてきている。これは動物性脂肪の摂取が増加したことに伴う血中コレステロールの増加が一つの大きな原因である。このような現状から血中コレステロールを低下させ、脂質代謝を改善するために有効な機能性食品の研究が種々行われ、例えば、特開平5-176713号公報には高純度乳清蛋白質等を食品に含有すれば脂質代謝の改善に有効であると記されている。

【0003】ところで、柑橘類等の植物に多く含まれるヘスペレチン (hesperetin) の配糖体やナリンゲニン (naringenin) の配糖体のいくつかは、血中コレステロール値を低下させる作用があることが知られている (Indian J. Exp. Biol., Vol.19, 1981, pp787-789.、Acta Vitaminol Enzymol., 1983, 5(4), 255-261.、J. Nat. Prod., Vol.54, No.1, 1991, pp218-224. など)。

【0004】しかしながら、これら配糖体は脂質代謝を十分に改善するほどの有効性はなく、現に血中コレステロール値を低下させるため又は脂質代謝を改善するために用いられていない。また、ヘスペレチンの配糖体の一つであるヘスペリジン (hesperidin) は、ミカンを原料

とするシロップ漬け缶詰のシロップを白濁させ、品質を低下させる原因物質として知られている。ナリンゲニンの配糖体の一つであるナリンジン (naringin) には苦みがあり、多く使用することが困難である。

【0005】なお、本発明に係るヘスペレチンやナリンゲニンは公知物質であるが、それらが血中コレステロール低下作用を有するかどうか知られておらず、また一般に有益と言われる高密度リポ蛋白質コレステロール (HDL-Chol) を増加させる作用があるかどうかについても明らかでなかった。また、一般に配糖体と同様の効果をアグリコンが有するとは限らず、たとえ配糖体と同様の効果を有していても配糖体よりも優れた効果を有するとは限らない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】血中のコレステロールレベルが高い場合、一般には医薬品が投与され、種々の食餌制限が加えられる。医薬品は多かれ少なかれ副作用を有し長期投与を行う上で好ましくなく、長期間の食餌制限も好ましいものではない。食餌制限をすることなく、かつ医薬品を投与することなしに通常の食生活で血中コレステロール値を低下させることができれば、極めて理想的である。

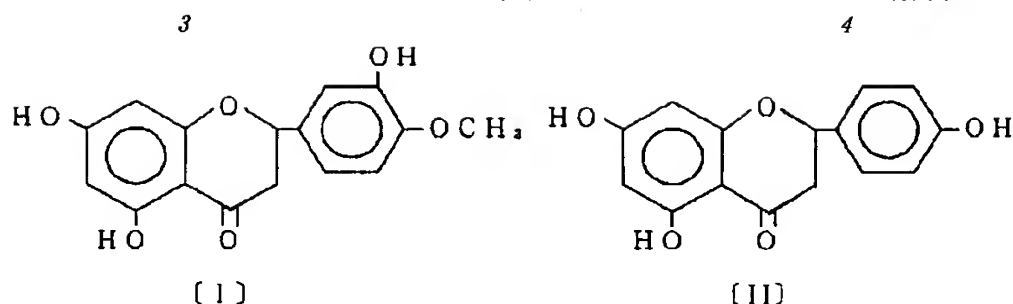
【0007】従って、本発明の目的は、血中コレステロール値を低下させ、かつ高密度リポ蛋白質コレステロール (HDL-Chol) 値を高めるなどによって脂質代謝の改善に有効な食品を提供することにある。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意研究の結果、幸運にもヘスペリジンやナリンジン等のアグリコンである次の化学式〔I〕で表されるヘスペレチンや化学式〔II〕で表されるナリンゲニンが良好な血中コレステロール低下作用及び高密度リポ蛋白質コレステロール増加作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

【化3】



【0010】本発明は、ヘスペレチン又はナリンゲニン
を含有することを特徴とする脂質代謝改善に有効な食品
である。言うまでもないが、ヘスペレチン及びナリンゲ
ニンの両方を含有する脂質代謝改善に有効な食品も本発
明に含まれる。

【0011】ヘスペレチンやナリンゲニンの食品中の総
含有量は、適用する食品や個体差（個人差、人種差、動
物種差など）等によって異なるが、0.001～99.9w/w%が
適当であり、好ましくは0.01～10w/w%、更に好ましくは
0.1～5w/w%である。0.001w/w%より少ないと十分な脂
質代謝改善効果を期待できないおそれがある。

【0012】本発明に係る食品は、食品を製造する工程
中の適当な時期にヘスペレチンやナリンゲニンそのもの
又はヘスペレチンやナリンゲニンを含有する混合物を添
加し常法に従って混合し、その他は当該食品の通常の製
造方法によって製造することができる。かかる混合に際
しては熱をかけることもできる。また、ヘスペレチンや
ナリンゲニンそのもの又はヘスペレチンやナリンゲニン
を含有する混合物を一旦製造された食品に添加し、常法
により混合することによっても製造することができる。

【0013】添加するヘスペレチンやナリンゲニンの形
態は、ヘスペレチンやナリンゲニンの結晶又は粉末であ
ってもよいし、適当な賦形剤や食品中の原料の一部とヘ
スペレチンやナリンゲニンを稀釈した混合物でもよい。
また、エタノールやその水溶液等に溶解させたものでも
よい。適当な賦形剤としては、澱粉、乳糖、セルロー
ス、デキストリン、糖アルコール、増粘多糖類などを挙
げることができる。

【0014】本発明に係る食品に特に制限はなく、人間
が食する食品のみでなく、人間以外の哺乳動物（犬、
猫、兎、ラット、マウスなど）の飼料（餌）をも含むも
のである。また、飲食物や嗜好物も含まれる。具体的
には、パン、麺、ビスケット等的小麦加工品、ビスケッ
ト、ケーキ、キャンデー、ゼリー、チョコレート等の菓
子類、みそ等の発酵食品、かまぼこ、ちくわ等の水産練
製品、ハム、ソーセージ、チーズ等の畜産食品、たれ、
ドレッシング、ソース等の調味食品、乳酸飲料等の飲
料、健康食品などを挙げることができる。

【0015】ヘスペレチン及びナリンゲニンは公知のも
のであり、公知の方法で製造することができる。また、
試薬等として製造販売されている。

【0016】一般にヘスペレチンはミカン、オレンジ等

の柑橘類の外皮から抽出されたヘスペリジンを単離し、
加水分解後、精製して製造することができる。化学合成
によっても製造することができる。ナリンゲニンも同様
に、夏ダイダイやグレープフルーツ等の外皮からナリン
ジンを単離し、加水分解後、精製して製造することがで
きる。具体的にヘスペレチン及びナリンゲニンの製造方
法としては、例えば以下の方法を挙げることができる。

【0017】（ヘスペレチンの製法）新鮮な温州ミカン
の果皮を摩砕し、これに1%の消石灰と水を加えて攪拌
後、1時間放置してペクチンを不溶化する。次にペクチ
ンを除去し2%水酸化ナトリウム液20倍を加えて攪拌
し、1時間後に圧搾して搾汁を濾過し、濾液に塩酸を加
えてpH6.5として50℃で20分間加熱すると、粗
結晶が析出する。1時間冷却してから沈澱を集めて水洗
した後、再び1%水酸化ナトリウム液20倍量に溶解
し、濾過して、濾液を塩酸でpH10とした後、炭酸ガ
スを吹き込むと結晶が析出するので、これを集めて水洗
乾燥する。この水洗乾燥したものを希酸性水溶液で加水
分解し、水不溶物を常法により分離精製することによ
ってヘスペレチンを製造することができる。

【0018】（ナリンゲニンの製法）夏ダイダイやグ
レープフルーツの果皮の白色海綿状の部分を、リン酸塩溶
液等を用いて加熱抽出し、放置後、沈澱する部分を分離
する。必要に応じてこれを水や水酢酸で再結晶すること
ができる。これを酸又は酵素で加水分解し、常法により
分離精製することによってナリンゲニンを製造すること
ができる。

【0019】なお、上記の各方法において、必要に応じ
常法により脱色、濾過、再結晶することができる。ま
た、上記の加水分解の条件は絶対的なものではなく、加
熱温度、時間及び使用する試薬の濃度、量等に依存して
適宜変更され得るものである。

【0020】

【発明の効果】本発明に係る飲食物は、ヘスペリジンや
ナリンジン等を含有する飲食物よりも血中コレステロー
ル低下作用及び高密度リポ蛋白質コレステロール増
加作用が大きい。また、ヘスペレチンを含有する飲食物
はヘスペリジンを含有する飲食物よりも抗酸化作用が大
きく、ナリンゲニンを含有する飲食物はナリンジンを含
有する飲食物よりも苦みが少ない。

【0021】

【実施例】以下、実施例及び試験例を挙げて本発明を更

に詳しく説明する。なお、以下の%表示は重量% (w/w%)を表す。

【0022】実施例1 中華麺

小麦粉(日清製粉社製、飛龍)100部に対し食塩1.4部を予め混合し、これに0.3%のヘスペレチンを溶解させた0.4%炭酸ナトリウム溶液35部をミキサーを用いて添加混合し、全量混合後、更に5分こね上げ、生地を調製した。この生地を製麺機で圧延し本発明に係る中華麺とした。更に、この麺を蒸し器で2分蒸し、130~140℃に加熱した後、大豆白絞油で3分間油ちょうし、本発明に係る即席中華麺を得た。

【0023】実施例2 こんにゃく

こんにゃく粉100部に対し水1000部を加えながらよく混ぜ、さらに同量の水を加えて1時間置いた後加熱し、これに10%のヘスペレチンを溶解させた10%炭酸ナトリウム液10部を加えてよくかき混ぜた。凝固しはじめたらこれを取り出し、適当な型に流し込んで放置した。固まってからこれを切って水の中につけ、アルカリを溶出させ、あく味を除き本発明に係る食品を得た。

【0024】実施例3 チキンナゲット

鶏胸肉ミンチ100部に対し、食塩2部、ヘスペレチン0.5部を添加し、万能ミキサーを用いて混合した。これを1個約50gの小判型に整形し、卵白13部、小麦粉23部、コーンスターチ2部、脱脂粉乳3部、ヘスペレチン0.5部、水58.5部よりなるバター液にくぐらせた後、180℃の大豆白絞油で2分間油ちょうし、本発明に係る食品を得た。

【0025】実施例4 ポテトフライ

皮を剥いだじゃがいもを適宜輪切りして100℃、60分蒸煮した後、5mmプレート装着したチョッパーで潰した。このじゃがいも100部に対し、コーンスターチ1.5部、馬鈴薯澱粉1.5部、食塩1部を万能ミキサーを用いて添加混合した後、1個約20gの球状に整形した。これに0.5%のヘスペレチンを配合した適当量の打ち粉をまぶして、180℃の大豆白絞油で2分間油ちょうし、本発明に係る食品を得た。

【0026】実施例5 ソーセージ

豚肉79.94部に亜硝酸ナトリウム0.02部、アスコルビン酸ナトリウム0.06部、食塩2.0部、蔗糖1.0部、ピロリン酸ナトリウム0.30部、水16.68部を加え48時間塩漬した後、塩漬肉をカッターを用いて細砕するときヘスペレチン0.2部を添加しよく混合した。それをケーシングに充填後、常法によりクッキングし本発明に係る食品を得た。

【0027】実施例6 乳酸飲料

殺菌後の脱脂乳に乳酸菌スターターを加え、40℃に保温し、48時間発酵させた。発酵終了後、均質した酸乳に必要な量に応じて砂糖、ブドウ糖、カラギーナン、果汁等を加える際、脱脂粉乳100部に対して1部のヘスペレ

チンを充分混合した後、殺菌し本発明に係る食品を得た。

【0028】試験例

1) 食餌組成及び実験動物

表1に示す食餌組成に、ヘスペレチン、ナリンゲニン、ヘスペリジン又はナリンジンを1%加えた飼料を調製した。食餌組成には脂肪を10%、コレステロールを0.5%、更に生体内でのコレステロールの吸収を高めて血清コレステロール濃度を効果的に高めるためにコル酸ナトリウムを0.125%添加している。

【0029】

【表1】

【食餌組成】

組成	含量 (%)
カゼイン	20.0
牛脂	9.0
サフラワー油	1.0
D,L-メチオニン	0.3
ビタミン混合物 (AIN-76™)	1.0
ミネラル混合物 (AIN-76™)	3.5
コリンクロライド	0.2
コレステロール	0.5
コル酸ナトリウム	0.125
セルロース	5.0
とうもろこし澱粉	15.0
試験薬 ¹⁾	1.0
スクロース	残量

¹⁾ American Institute of Nutrition: J. Nutr., 107, 1340 (1977).

²⁾ ヘスペレチン、ナリンゲニン、ヘスペリジン又はナリンジン

【0030】2) 試験方法

上記高コレステロール食を成長期のSD系ラット(クログ純系動物: 熊本) 1群6匹に脱イオン水と共に自由摂食させた。当該ラットは金網製飼育ケージに1匹ずつ入れ室温23±1℃で21日間飼育した後、屠殺し、血液を得た。血液は3,000rpm、15分間遠心分離し、血清を得た。

【0031】3) 血清脂質濃度測定法

血清中の脂質としてトリグリセライド(TG)、総コレステロール(Chol)及び高密度リポ蛋白コレステロール(HDL-Chol)の血清濃度を測定した。TGの測定には、トリグリセライドE-テストワコー(和光純薬工業社製)を用い、Cholの測定には、コレステロールEテストワコー(和光純薬工業社製)を用いた。また、HDL-Cholは、HDLコレステロールE-テストワコー(和光純薬工業社製)を用いて測定した。

【0032】(試験結果)

1) 成長結果及び肝臓重量

成長結果及び肝臓重量を表2に示す。

【0033】

【表2】

Group	体重 (g)		摂取量 (g/day)
	Initial	Final	
対照群	121.00 ± 1.72 ^a	239.79 ± 6.08 ^a	15.26 ± 0.55 ^a
H-din 1%	120.80 ± 1.88 ^a	245.10 ± 2.40 ^a	16.26 ± 0.38 ^a
H-tin 1%	121.50 ± 2.47 ^a	246.86 ± 8.44 ^a	16.05 ± 0.59 ^a
N-din 1%	119.36 ± 2.66 ^a	236.90 ± 9.49 ^a	14.93 ± 0.68 ^a
N-nin 1%	119.90 ± 2.17 ^a	241.06 ± 5.11 ^a	14.89 ± 0.52 ^a

Group	肝重量	
	(g)	(g/100g B.W.)
対照群	12.19 ± 0.60 ^a	5.07 ± 0.14 ^a
H-din 1%	12.66 ± 0.46 ^a	5.28 ± 0.23 ^a
H-tin 1%	12.06 ± 0.67 ^a	4.87 ± 0.14 ^a
N-din 1%	11.42 ± 0.97 ^a	4.78 ± 0.24 ^a
N-nin 1%	11.99 ± 0.77 ^a	5.04 ± 0.24 ^a

H-din:ヘスペリジン
H-tin:ヘスペレチン
N-din:ナリンジン
N-nin:ナリンゲニン

異なった英肩文字の数値間には、 $p < 0.05$
で有意差があることを示す。

($n = 6$)

【0034】表2から明らかなように対照群及び試験群間で体重増加量、摂食量、肝臓重量及び体重当たりの相対肝臓重量に差異はなかった。また、飼育期間を通じて、ラットの外見にもならん異常はなかった。

【0035】2) 血清脂質濃度

20*ヘスペレチン、ナリンゲニン及びこれらの配糖体（ヘスペリジン、ナリンジン）を投与した場合の血清脂質濃度を表3に示す。

【0036】

* 【表3】

Group	TG (mg/dl)	Chol. (mg/dl)	HDL-cholesterol (mg/dl)
対照群	66.42 ± 6.24 ^{a,c}	120.52 ± 6.52 ^{a,d}	22.65 ± 0.83 ^a
H-din 1%	55.45 ± 5.90 ^{a,b}	143.04 ± 9.60 ^b	23.16 ± 2.54 ^a
H-tin 1%	50.59 ± 3.06 ^{b,d}	90.81 ± 7.17 ^{c,e}	31.30 ± 1.53 ^{b,c}
N-din 1%	43.99 ± 0.36 ^b	80.31 ± 3.78 ^{c,d}	29.39 ± 1.60 ^b
N-nin 1%	74.69 ± 9.00 ^c	64.34 ± 4.37 ^d	35.11 ± 1.82 ^c

Group	動脈硬化指数
対照群	4.00 ± 0.30 ^a
H-din 1%	4.66 ± 0.78 ^a
H-tin 1%	1.64 ± 0.38 ^{b,c}
N-din 1%	1.65 ± 0.21 ^{b,c}
N-nin 1%	0.97 ± 0.14 ^c

H-din:ヘスペリジン
H-tin:ヘスペレチン
H-din:ナリンジン
H-nin:ナリンゲニン
異なった英肩文字の数値間には、 $p < 0.05$
で有意差があることを示す。
($n = 6$)

【0037】トリグリセリド (TG) の増加は、血清コレステロールの増加と共に動脈硬化発生の危険因子として知られている。対照群と比較してヘスペレチン、ナリンゲニン及びこれらの配糖体（ヘスペリジン、ナリンジン）のいずれの添加群においてもトリグリセリドの濃度を同等か有意に減少させた。

【0038】総コレステロール (Chol) は、ヘスペリジン添加群のみ対照群と比較して増加したが、その他の添加群においては顕著に低下した。またこのコレステロール濃度の低下作用は、ヘスペリジン添加群よりもヘスペレチン添加群の方が顕著に優れており、ナリンジン添加群よりもナリンゲニン添加群の方が顕著に優れていた。

【0039】高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-Chol) は、対照群と比較して全般的に有意に増加し

た。しかし、その増加量は配糖体を添加した群よりも、それらのアグリコン（ヘスペレチン、ナリンゲニン）を添加した群でより顕著であった。

40 【0040】下記数式で計算される動脈硬化指数 (Atherogenic Index) は、脂質代謝改善の度合いを考える上で有効なものである。この指数値が小さい程、脂質代謝の改善に有効であると考えられている。

【0041】

【数1】

$$\text{動脈硬化指数} = \frac{(\text{Chol値}) - (\text{HDL-cholesterol値})}{(\text{HDL-cholesterol値})}$$

50 【0042】この指数値を見ると、ヘスペレチン添加群及びナリンゲニン添加群は対照群と比較して顕著に小さ

いことが明らかである。また、ヘスペレチン添加群やナ
リングニン添加群の方がそれらの配糖体添加群よりも顕

著に小さかった。以上から、本発明に係る食品は、脂質
代謝の改善に有効であることが明らかである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
// A 2 3 L	1/16		A 2 3 L 1/16	A
	1/162		1/162	
	1/0528		1/315	
	1/315		1/212	1 0 2 A